

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 8 月 23 日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/60370 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/505, (YAMAMOTO, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP).
A61P 35/00 // C07D 239/46
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07573
- (22) 国際出願日: 2000 年 10 月 27 日 (27.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-37313 2000 年 2 月 16 日 (16.02.2000) JP
特願2000-37314 2000 年 2 月 16 日 (16.02.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 湯山弘法 (YUYAMA, Hironori) [JP/JP]. 藤森 明 (FUJIMORI, Akira) [JP/JP]. 佐藤征直 (SANAGI, Masanao) [JP/JP]. 原田博規 (HARADA, Hironori) [JP/JP]. 小坪明子 (KOAKUTSU, Akiko) [JP/JP]. 森美樹子 (MORI, Mikiko) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 山本信行
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR ENDOTHELIN-INDUCED DISEASES

(54) 発明の名称: エンドセリン誘発疾患の治療剤

(57) Abstract: Drug compositions for treatment of prostatic cancer, containing as the active ingredient N-[6-methoxy-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(2-pyrimidinyl)-4-pyrimidinyl]-2-phenyl-ethanesulfonamide or pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) 要約:

N-〔6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル〕-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌の治療用医薬組成物。

WO 01/60370 A1

BEST AVAILABLE COPY

明 細 書

医薬組成物

技術分野

本発明は、医薬、とりわけ前立腺癌等のエンドセリン誘発性疾患の疼痛緩和剤；造骨性病変の改善剤及び／又は造骨に伴う疼痛緩和剤；前立腺癌の骨転移による造骨性病変の改善剤及び／又は前立腺癌の骨転移に伴う疼痛緩和剤；前立腺癌の癌細胞増殖抑制剤；或いは、前立腺癌の進展抑制剤；に係るものである。

背景技術

N－[6－メトキシ－5－（2－メトキシフェノキシ）－2－（2－ピリミジニル）－4－ピリミジニル]－2－フェニルエテンスルホンアミド又はその塩は国際公開第97／22595号公報に記載されており、エンドセリンET_A受容体に対するET－1の結合抑制作用、及び、ET－1誘発性の血管収縮・昇圧に対する抑制作用が開示され、心血管系疾患を初めとする、エンドセリンが関与する種々の疾患の処置に用いることができることが示唆されている。

本発明者は新規な治療薬の創製を目的として、N－[6－メトキシ－5－（2－メトキシフェノキシ）－2－（2－ピリミジニル）－4－ピリミジニル]－2－フェニルエテンスルホンアミド又はその塩の更に具体的な疾患に対する治療可能性について鋭意検討を行った。

発明の開示

その結果、本発明者はN－[6－メトキシ－5－（2－メトキシフェノキシ）－2－（2－ピリミジニル）－4－ピリミジニル]－2－フェニルエテンスルホンアミド又はその塩が、癌（特に前立腺癌、乳癌、卵巣癌）、関節炎、前立腺炎、神経膠腫、末梢動脈閉塞症、月経困難症、片頭痛、狭心症、急性心筋梗塞、脳梗塞、くも膜下出血、糖尿病性神経障害、リウマチ、緑内障、消化性潰瘍、出産時

の陣痛等のエンドセリン誘発性疾患の疼痛の緩和に有効であることを見出し、発明を完成させた。

ET-1はヒトや実験動物において疼痛を誘発することが報告されている。例えばヒトの上腕動脈にET-1を投与すると虚血性の筋肉痛が惹起される(J. Hypertension, 8, 811-817, 1990)。また、疼痛モデルとして汎用されているマウスホルマリン疼痛モデルにおいて、ET-1がホルマリンによる疼痛の first phase および second phase を有意に増強することが報告されている(Can. J. Physiol. Pharmacol., 75, 596-600, 1997)。本モデルにおいて first phase は知覚神経の直接刺激による疼痛を、second phase は炎症性二次反応による疼痛を意味している(Pain, 38, 247-352, 1989)。

本発明の有効成分は、後記の試験例1に示すようにマウスホルマリン疼痛モデルにおいてET-1による疼痛の増強に対して抑制作用を示した。

また、本発明者はN-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンシルホンアミドまたはその塩が、造骨性病変の改善及び／又は造骨に伴う疼痛の緩和に有効であることを見出して、発明を完成させた。

破骨細胞抑制作用を有し、骨代謝を改善させるビスホスホネート類は、乳癌の骨転移に伴う骨痛を改善する効果を有することから、長期的な骨病変の改善は骨痛の改善に結びつくと考えられる。前立腺癌患者においては、乳癌骨転移患者と異なり造骨性の骨転移病変が観察されるが(Semin., Oncol., 21, 630-656, 1996)、骨芽細胞に作用して骨代謝を改善させる薬剤は、前立腺癌の骨転移に伴う骨痛を改善する効果を有すると予想される。

ET-1は、マウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 及びラット頭蓋骨から初代培養した骨芽細胞に対して、ET_A受容体を介して細胞内Ca²⁺濃度の上昇やDNA合成増加、ALP活性低下作用を示すことが報告されている(Am. J. Physiol., 257, E797-E803, 1989 / Biochem. Biophys. Res. Commun., 170(3), 998-1005, 1990 / Bone, 21(2), 143-146, 1997)。

本発明の有効成分は、後記の試験例 2 に示すようにマウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 の E T-1 誘発細胞応答反応に対して抑制作用を示した。

また、本発明者は N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンシルホンアミドまたはその塩が、前立腺癌の骨転移に伴う疼痛の緩和、或いは、前立腺癌の骨転移による造骨性病変の改善に有効であることを見出して、発明を完成させた。

ヒト前立腺癌細胞株が E T-1 産生能を有すること (Nat. Med., 1(9), 944-949, 1995) 及び E T_A 受容体を介して増殖能を示すこと (Cancer Res, 56, 663-668, 1996)、骨転移を有する前立腺癌患者では、骨転移を有さない前立腺癌患者に比べて血漿中 E T-1 濃度が上昇していること (Nat. Med., 1(9), 944-949, 1995) が報告されており、これら報告と試験例 1 及び 2 の結果を併せて考えると、本発明の有効成分は、とりわけ、前立腺癌患者の骨転移に伴う疼痛改善、或いは、前立腺癌の骨転移による造骨性病変の改善に有効であることが強く示唆される。更には、本発明の有効成分は後記の試験例 5 に示すように、前立腺癌患者の疼痛スコア及び鎮痛薬の使用量を低下させ、骨代謝マーカーを減少させた。

また、本発明者は N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンシルホンアミド又はその塩が、前立腺癌の癌細胞増殖抑制に有効であることを見出し発明を完成させた。

本発明の有効成分は、後記の試験例 3 と 4 に示すように、ホルモン非依存性ヒト前立腺癌細胞の E T-1 による細胞増殖に対し抑制効果を示した。

また、本発明者は N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンシルホンアミド又はその塩が、前立腺癌の進展抑制に有効であることを見出し発明を完成させた。

本発明の有効成分は、後記の試験例 5 に示すように、前立腺癌患者の前立腺癌マーカーの増大を抑制、或いは、低下させた。

即ち、本発明は、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、癌（特に前立腺癌、乳癌、卵巣癌）、関節炎、前立腺炎、神経膠腫、末梢動脈閉塞症、月経困難症、片頭痛、狭心症、急性心筋梗塞、脳梗塞、くも膜下出血、糖尿病性神経障害、リウマチ、緑内障、消化性潰瘍、出産時の陣痛等のエンドセリン誘発性疾患の疼痛緩和用医薬組成物；造骨性病変の改善用医薬組成物；及び／又は造骨に伴う疼痛緩和用医薬組成物；とりわけ、前立腺癌の骨転移による造骨性病変改善用医薬組成物；及び／又は前立腺癌の骨転移に伴う疼痛緩和用医薬組成物；に関する。

また、本発明は、前立腺癌等のエンドセリン誘発性疾患の疼痛緩和剤；造骨性病変の改善剤；及び／又は造骨に伴う疼痛緩和剤；とりわけ、前立腺癌の骨転移による造骨性病変改善剤；及び／又は前立腺癌の骨転移に伴う疼痛緩和剤；の製造の為のN-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。

また、本発明は、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、前立腺癌等のエンドセリン誘発性疾患の疼痛；及び／又は造骨に伴う疼痛；とりわけ、前立腺癌の骨転移に伴う疼痛の緩和方法に関する。また、本発明は、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、造骨性病変；とりわけ、前立腺癌の骨転移による造骨性病変の改善方法に関する。

更に、本発明は、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌の癌細胞増殖抑制用医薬組成物及び／又は前立腺癌の進展抑制用医薬組成物に関する。

また、本発明は、前立腺癌の癌細胞増殖抑制剤及び／又は前立腺癌の進展抑制剤の製造の為のN-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。

また、本発明は、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、前立腺癌の癌細胞の増殖及び／又は前立腺癌の進展の抑制方法に関する。

尚、本発明の有効成分は特に経口吸収性に優れる為、優れた経口治療薬となりうる。本発明の有効成分は、後記の試験例6に示すように、ヒトに経口投与した時の血漿中濃度は公知E T_A受容体拮抗薬であるABT-627〔1-(N, N-ジブチルカルバモイルメチル)-2(R)-(4-メトキシフェニル)-4(S)-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ピロリジン-3(R)-カルボン酸〕の1/2量でAUCが約18倍と顕著に優れている。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明の医薬の有効成分は、N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩である。かかる塩とは、前記国際公開第97/22595号に記載された塩が挙げられ、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、

クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。特に好ましいものとしてカリウム塩が挙げられる。

また、本発明の有効成分には各種異性体の混合物及びその単離されたもの、水和物、溶媒和物の全てが含まれる。また本発明有効成分中には結晶多形を有する化合物もあり、それら結晶形の全てを包含する。

これらの化合物は前記の国際公開第 97/22595 号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。本発明の医薬の有効成分は優れた経口吸収性を有することから、本発明の薬剤は経口製剤に適する。最も好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤である。

経口固形製剤としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、徐放剤等が用いられる。このような固形製剤においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）のような結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤；繊維素グリコール酸カルシウム、カルメロースカルシウムのような崩壊剤；ラクトースのような安定化剤；グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤；ポリエチレングリコールのような可塑剤；酸化チタン、タルク、黄色酸化鉄のような着色剤；を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフ

タレットなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口液状製剤は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

静注、筋注、皮下注などの注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えばラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明の有効成分化合物の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人 1 人当たり有効成分約 0.1 乃至 500 mg/日、好ましくは 1 乃至 250 mg/日であり、これを 1 回～2 回に分けて投与される。

尚、本発明の薬剤は他の疼痛緩和剤と同時にまたは時間をおいて併用することができる。例えば、前立腺癌、乳癌などの癌性疼痛に対しては、WHO 方式癌性疼痛治療法で使用されているモルヒネ等の強オピオイド鎮痛薬、ペンタゾシン、ブプレノルフィン等の弱オピオイド鎮痛薬、インドメタシン、イブプロフェン等の非ステロイド性抗炎症鎮痛薬が挙げられる。

更に、本発明の薬剤は、エンドセリン誘発性疾患の治療に用いられる他の薬剤と同時にまたは時間をおいて併用することができる。例えば、本発明の薬剤と併用することが可能である前立腺癌の治療剤として、イホスファミド、テガフル・ウラシル等の抗悪性腫瘍剤、エチニルエストラジオール等の卵胞ホルモン、ヒド

ロコルチゾン、プレドニゾロン、ベメタゾン等の副腎皮質ホルモン、酢酸クロルマジノン等の黄体ホルモン、酢酸リユープロレリン等のLH-RH誘導体、酢酸ゴセレリン等のLH-RHアゴニスト、シスプラチン等の抗悪性腫瘍白金錯体化合物、フルタミド等の抗アンドロゲン剤、ホスフェストロール、リン酸エストラムスチンナトリウム等の前立腺癌治療剤、硫酸ペプロマイシン等の抗腫瘍性抗生物質が挙げられる。

図面の簡単な説明

図1は、ホルマリン疼痛に対するET-1による増強作用（A. First Phase、B. Second Phase、C. 浮腫）を示す。

図2は、ホルマリン疼痛のET-1による増強作用に対する化合物1の抑制作用（A. First Phase、B. Second Phase、C. 浮腫）を示す。

図3は、マウス骨芽細胞様細胞MC3T3-E1のET-1誘発細胞内Ca²⁺濃度上昇に対する化合物1の抑制効果を示す。

図4は、マウス骨芽細胞様細胞MC3T3-E1のET-1誘発細胞増殖([³H]-thymidine 取り込み)に対する化合物1の抑制効果を示す。

図5は、マウス骨芽細胞様細胞MC3T3-E1のET-1誘発細胞増殖(細胞数)に対する化合物1の抑制効果を示す。

図6はホルモン非依存性ヒト前立腺癌細胞PPC-1のET-1誘発細胞増殖に対する化合物1の抑制効果を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。尚、以下の実施例等において用いる化合物1はN-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミド・カリウム塩を意味する。

実施例1 カプセル錠

表 1

成分名	2mg カプセル	10mg カプセル	20mg カプセル
化合物 1	2. 0mg	10mg	20. 0mg
乳糖	298. 0mg	290. 0mg	280. 0mg
計	300. 0mg	300. 0mg	300. 0mg

上記成分を混合し、カプセルに充填してカプセル剤を製造した。

試験例 1 マウスホルマリン疼痛モデルの ET-1 による疼痛増強作用に対する 化合物 1 の抑制効果

(方法)

①使用動物

実験には、雄性 ICR 系マウス (5 週齢, 日本 SLC) を用いた。

②疼痛反応測定

マウスを観察用ケージに入れ 5 分間以上環境に慣らした後、マウスの左後肢足蹠内に生理食塩水を、右後肢足蹠内に 0. 7%ホルマリン含有生理食塩水をそれぞれ 20 μ l ずつ皮下投与した。その直後より出現する licking および biting 反応の持続時間を 5 分ごとに 40 分間計測した。計測終了後、両足首を切断して重量を測定した。ホルマリン投与直後から 5 分間の反応時間を first phase、投与後 10 分から 40 分まで 30 分間の反応時間の総計を second phase として疼痛の指標とした。また右足重量 - 左足重量 (mg) により算出される浮腫を炎症性反応の指標とした。

また Licking 反応時間の計測はすべて 10:00 から 18:00 の間に行った。

③被検薬

ET-1 を含む 0. 7% ホルマリン含有生理食塩水を 3, 10, 30pmol/paw の用量で右後肢足蹠内に皮下投与し、ホルマリン疼痛および浮腫に対する ET-1 の増強作用を検討した。

化合物 1 (0. 3~3mg/kg) を 1ml/100g の容量で経口投与し、投与後 60 分に ET-1 (10pmol/paw) を含む 0. 7%ホルマリン含有生理食塩水を右後肢足蹠内に皮下投与し、ホルマリン疼痛および浮腫の ET-1 誘発の増強作用に対する化合物 1 の効果を検討した。

④統計処理

結果は平均値±標準誤差で示した。二群間の有意差検定は、対応のない student の t 検定により p 値を算出した。多群間の有意差検定は一元配置分散分析で解析し、Dunnett の多重比較により p 値を算出した。p 値が 5%以下の場合を有意とした。

(結果)

①ホルマリン疼痛及び浮腫の ET-1 による増強作用

0.7%ホルマリン溶液をマウス後肢足蹠内に皮下投与することにより 2 相性の疼痛反応が認められた。投与直後から 5 分以内に出現する一過性の疼痛反応 (licking および biting 反応; first phase) と、ホルマリン溶液投与後 20 分前後をピークとする持続性の疼痛反応 (second phase) が認められた。(図 1 A、1 B)。また、0.7%ホルマリン溶液投与により後肢に浮腫が惹起された (図 1 C)。

ホルマリン溶液と ET-1 (3, 10, 30 pmol/paw) を同時に投与すると、first phase、second phase 及び浮腫が用量依存的にかつ有意に増強された (図 1 A、1 B、1 C)。

②ホルマリン疼痛の ET-1 による増強作用に対する被検薬の作用

化合物 1 (0.3, 1, 3mg/kg, p. o.) は、ET-1 (10pmol/paw) 誘発のホルマリン疼痛 (first phase、second phase) 及び浮腫の増強作用を有意に抑制した (図 2 A、2 B、2 C)。

試験例 2 骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 の ET-1 誘発細胞増殖に対する抑制試験

(方法)

①使用細胞

実験には、マウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 を用いた (Journal of Cell Biology, 96(1), 191-198, 1983)。

②細胞内 Ca^{2+} 濃度測定

細胞をセルデスク (径 13.5mm) 上に培養し、コンフルエントに達した後、血清非存在下で約 12 時間以上培養後実験に用いた。細胞に Hank's balanced salt

solution(HBSS) (140mM NaCl, 4mM KCl, 1mM K_2HPO_4 , 1mM $MgCl_2$, 1mM $CaCl_2$, 10mM glucose, 20mM Hepes, pH=7.4) 中で Fura 2-AM ($4 \mu M$) を添加して 37℃、1 時間インキュベーションした。HBSS が入った石英セル中にセルデスクを固定し、細胞内 Ca^{2+} 測定装置 (CAF-110) 内に石英セルを装着して 37℃、スターラーによる攪拌条件下で定常状態になってから実験を開始した。細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定は、340/380nm 励起波長による 500nm の蛍光強度比を測定し、得られた蛍光強度比から計算式によって細胞内 Ca^{2+} 濃度を算出した (J. Biol. Chem., 260, 3440-3450, 1985)。

③ DNA 合成量測定

DNA 合成量は、 $[^3H]$ ラベルした thymidine の取り込み量を測定した。細胞を 96 穴プレートに FCS 0.2% の培地を用いて 1.5×10^4 cells/well の割合で蒔いて 2 日間培養した。その後溶媒及び ET-1 を加え 24 時間培養した。続いて培養液中に $[^3H\text{-methyl}]\text{-thymidine}$, $0.5 \mu Ci/well$ を添加し 6 時間パルスラベルした。続いて最終濃度 0.2% となるように SDS 溶液を添加し細胞を溶解させた後、DNA 合成に使用された $[^3H\text{-methyl}]\text{-thymidine}$ の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。対照として溶媒を添加した測定値を 100% とし、DNA 合成増加率を算出した。

④ 細胞数測定

細胞数は、Cell Counting Kit (DOJINDO) の試薬溶液を用いて測定した。細胞を 24 穴プレートに FCS 0.5% の培地を用いて 1.0×10^4 cells/well の割合で蒔いて 1 日間培養した。その後溶媒及び ET-1 を加え 72 時間培養した。続いて培養液中に試薬溶液を $100 \mu l/well$ 添加し、37℃、3 時間インキュベーションした。反応後、24 穴プレートの各穴から $200 \mu l$ ずつ 96 穴プレートに移し、吸光度 (波長 405nm、参照波長 650nm) をプレートリーダーで測定した。対照として溶媒を加えた測定値を 100% とし、細胞数増加率を算出した。

⑤ 被検薬

それぞれの実験において、最終濃度として ET-1 $10^{-13} \sim 10^{-6} M$ 、化合物 1 $10^{-12} \sim 10^{-4} M$ の濃度範囲 (いずれも 10 倍比) で実験を行った。化合物 1 は、細胞内 Ca^{2+} 濃度測定においては ET-1 添加約 2 分前、それ以外の実験においては ET-1 添加約 2

時間前に添加した。

⑥統計処理

結果は平均値±標準誤差で示した。群間の有意差検定は一元配置分散分析で解析し、Dunnett の多重比較により p 値を算出した。p 値が 5% 以下の場合を有意とした。各実験の ET-1 の EC_{50} 値および化合物 1 の IC_{50} 値は、Logistic 回帰法により算出した。

(結果)

① MC3T3-E1 の ET-1 誘発細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に対する化合物 1 の抑制効果

マウス骨芽細胞様細胞である MC3T3-E1 において、ET-1 ($10^{-12} \sim 10^{-6} M$) は濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させた (図 3 A)。ET-1 の EC_{50} 値は $7.39 \times 10^{-9} M$ であった。化合物 1 ($10^{-12} \sim 10^{-6} M$) は、ET-1 ($10^{-8} M$) により誘発された細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇作用を濃度依存的に抑制した (図 3 B)。化合物 1 の IC_{50} 値は $1.02 \times 10^{-8} M$ であった。

② MC3T3-E1 の ET-1 誘発細胞増殖に対する化合物 1 の抑制効果

マウス骨芽細胞様細胞である MC3T3-E1 において、ET-1 ($10^{-13} \sim 10^{-6} M$) は [3H]-thymidine の取り込みを濃度依存的に有意に上昇させ DNA 合成を増加させた (図 4 A)。ET-1 の EC_{50} 値は $9.84 \times 10^{-12} M$ であった。化合物 1 ($10^{-12} \sim 10^{-6} M$) は、ET-1 ($10^{-10} M$) により誘発された [3H]-thymidine の取り込み上昇作用を濃度依存的に抑制した (図 4 B)。化合物 1 の IC_{50} 値は $1.15 \times 10^{-8} M$ であった。

同様に、WST-1 による細胞数測定実験においても、ET-1 ($10^{-12} \sim 10^{-6} M$) は MC3T3-E1 の細胞数を濃度依存的に有意に上昇させた (図 5 A)。ET-1 の EC_{50} 値は $2.20 \times 10^{-11} M$ であった。化合物 1 ($10^{-11} \sim 10^{-6} M$) は、ET-1 ($10^{-9} M$) により誘発された細胞数上昇作用を濃度依存的に抑制した (図 5 B)。化合物 1 の IC_{50} 値は $9.54 \times 10^{-9} M$ であった。

試験例 3 ホルモン非依存性ヒト前立腺癌細胞の ET-1 誘発細胞増殖に対する抑制試験 (1)

(方法)

①使用細胞

実験にはホルモン非依存性ヒト前立腺癌細胞株である PPC-1 を用いた (International Journal of Cancer, 44, 898-903, 1989)。

② PPC-1 細胞増殖に対する ET-1 の作用および被検薬による増殖抑制効果の検討

細胞増殖の指標として DNA 合成量を測定した。DNA 合成量は、 $[^3\text{H}]$ ラベルした thymidine の取り込み量を測定した。細胞を 96 穴プレートに FCS 無添加の培地を用いて 1×10^4 cells/well の割合で蒔いて 5 日間培養した。その後溶媒及び ET-1 を加え 24 時間培養した。続いて培養液中に $[^3\text{H-methyl}]\text{-thymidine}$, $0.5 \mu\text{Ci/well}$ を添加し 6 時間パルスラベルした。続いて最終濃度 0.2 % となるように SDS 溶液を添加し細胞を溶解させた後、DNA 合成に使用された $[^3\text{H-methyl}]\text{-thymidine}$ の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。対照として溶媒を添加した測定値を 100% とし、DNA 合成増加率を算出した。

③被検薬

本実験において、最終濃度として ET-1 $10^{-13} \sim 10^{-6}\text{M}$ (10 倍比)、化合物 1 $10^{-10} \sim 3 \times 10^{-6}\text{M}$ の濃度範囲 (3 倍比) で実験を行った。化合物 1 は、ET-1 添加約 2 時間前に添加した。

④統計処理

結果は平均値 \pm 標準誤差で示した。群間の有意差検定は一元配置分散分析で解析し、Dunnett の多重比較により p 値を算出した。p 値が 5% 以下の場合を有意とした。化合物 1 の IC_{50} 値は logistic 回帰法により算出した。

(結果)

図 6 A に示すように、ホルモン非感受性ヒト前立腺癌細胞株 PPC-1 において、ET-1 ($10^{-13} \sim 10^{-6}\text{M}$) は濃度依存的に $[^3\text{H}]\text{-thymidine}$ の取り込みを上昇させ、細胞増殖促進作用を示した。ET-1 の作用は 10^{-8}M 以上で有意であった。

化合物 1 ($10^{-10} \sim 3 \times 10^{-6}\text{M}$) は ET-1 (10^{-8}M) で誘発される PPC-1 細胞増殖促進を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} 値は $28 \pm 9.8\text{ nM}$ であった (図 6 B)。化合物 1 の抑制作用は $3 \times 10^{-7}\text{M}$ 以上で有意であった。

試験例 4 ホルモン非依存性ヒト前立腺癌細胞の ET-1 誘発細胞増殖に対する抑制試験 (2)

(方法)

①使用細胞

実験にはホルモン非依存性ヒト前立腺癌細胞株である PPC-1 を用いた (International Journal of Cancer, 44, 898-903, 1989)。

② ET-1 による増殖反応および被検薬による ET-1 誘発増殖抑制効果の検討

細胞数は、alar blue の試験溶液を用いて測定した。24well プレートに細胞を 2×10^4 cells/well 蒔き込み、接着後培地を FCS 非添加の培地に変換してさらに 24 時間培養した。その後溶媒及び ET-1 を (10^{-11} ~ 10^{-6} M) 添加し、96 時間培養した。培地の最終容量は 500 μ l とし、培養液中に alamar blue を 50 μ l 添加し 4 時間インキュベーションした。反応後 24well プレートの各穴から反応液を 100 μ l 採取し、96well プレートに移しかえ、吸光度 (波長 405nm, 参照波長 650nm) をプレートリーダーで測定した。対照として溶媒を加えた測定値を 100% とし、細胞数増加率を算出した。

化合物の抑制効果の検討には、化合物 1 を 10^{-9} ~ 10^{-5} M の最終濃度で、ET-1 を 10^{-7} M 添加 30 分前に添加した。

また本実験において ET-1 の崩壊が懸念されたため、刺激後 48 時間で新しい ET-1 添加培地と交換した。

(結果)

表 2 に示すように、ET-1 は 10^{-11} M から ET-1 による PPC-1 の細胞増殖作用が観察された。

表 2

ET-1 (M)	細胞増殖 (%)
0 (対照)	100.0
10^{-11}	119.6
10^{-10}	122.3
10^{-9}	124.0
10^{-8}	115.3
10^{-7}	119.3

(n=7)

また、表 3 に示すように化合物 1 は 10^{-6}M から ET-1 10^{-7}M による PPC-1 の細胞増殖を抑制した。

表 3

ET-1	化合物 1	細胞増殖 (%)
-	-	100.0
10^{-7}M	0	110.5
	10^{-6}M	99.2
	10^{-5}M	98.1

(n=7)

試験例 5 前立腺癌患者に対する臨床試験

(方法)

前立腺癌患者に対する臨床試験は以下の条件で行った。

対象：ホルモン非依存性の又は抗アンドロゲン療法後に再発したステージ D 2 の前立腺癌患者 18 名 (45 歳以上)

被検薬：化合物 1

剤形：2、10 及び 40 mg 錠

用量：2、4、10、20、60、120 及び 240 mg / 日 (1 日 1 又は 2 回投与)

投与期間：4 週間 (28 日)

評価指標：以下の項目を投与前後に測定した。

①前立腺特異抗原 (PSA)

②骨マーカー (骨アルカリフォスファターゼ又はデオキシピリジノリン)

③骨疼痛 (疼痛スコア VAS (visual analogue scale) の変化 / 鎮痛薬の使用量の変化)

(結果)

化合物 1 は 2 mg / 日の用量から各効果指標の改善が認められた。化合物 1 は、患者 18 名中 9 名の疼痛スコア VAS を改善させた。化合物 1 は患者 18 名中 4 名の鎮痛薬の使用量を低下させた。化合物 1 は患者 10 名の前立腺癌マーカー P

SAを改善させ、2名のPSAを維持させた。化合物1は患者18名中11名の骨代謝マーカー骨アルカリフォスファターゼを減少させ、患者18名中14名の骨代謝マーカーデオキシピリジノリン/クレアチニン比を約40%改善させた。

試験例6 ヒトに経口投与した時の血漿中濃度

(方法)

化合物1の経口投与時の薬物動態、忍容性および安全性を評価する目的で前立腺摘出手術を施行した進行性前立腺癌患者3名を対象として化合物1を10mg単回投与した。化合物1の血漿中未変化体濃度を測定するために、投与前ならびに投与後30分、1時間、1時間30分、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、36時間及び48時間の各時点でヘパリンリチウムを含むポリエチレンチューブに血液を6mlずつ採取し、速やかに遠心分離(4℃, 10分間, 3500rpm)して血漿を得た。血漿サンプルは濃度測定までマイナス70℃にて冷凍保存した。血漿中濃度はLC-MS/MS法を用いて測定した。

(結果)

表4に示す通り、化合物1を10mg単回経口投与時のCmax及びAUCは、ABT-627を20mg投与時と比べて各々約11倍及び約18倍高い値を示した。

表4

	AUC (ng·h/ml)	C max (ng/ml)	T max (h)	T _{1/2} (h)
化合物1 10 mg	14700	1000	2	13
ABT-627 20 mg	*802	*93.5	*0.6	*28.4
化合物1 (10mg)/ABT-627 (20mg)	18	11		

*)6th International Conference on Endothelin, Oct 10-13, 1999, abstract No. 219

試験例1の結果から、化合物1がエンドセリン誘発性の疾患の疼痛緩和剤として有用であることが確認された。

試験例2の結果から、化合物1が造骨性の骨病変を改善し、造骨に伴う疼痛緩和剤として有用であることが確認された。

また試験例2において、ET-1は 1×10^{-11} M程度の非常に低濃度から骨芽様細胞

の細胞応答を引き起こすことが示された。ヒト前立腺癌細胞株の ET-1 産生能に関する報告では約数十 pg/ml 10^6 cells/24hr の ET-1 産生が報告されている (Nat. Med., 1 (9), 944-949, 1995)。この濃度は約 1×10^{-11} M にあたり、試験例 2 の結果は、前立腺癌の骨転移患者の骨転移部位において、前立腺癌細胞から産生された ET-1 が造骨性の骨病変を形成しうる可能性を強く示唆する知見である。試験例 2 において、化合物 1 は、10nM 付近の低濃度で骨芽様細胞の ET-1 による細胞応答を抑制することが示された。よって化合物 1 は、ET-1 の関与が示唆されている前立腺癌患者の造骨性骨病変に対して改善効果を示すことが強く示唆された。更に試験例 1 の結果を併せて考えると、化合物 1 は、前立腺癌の骨転移に伴う疼痛緩和剤として有用であることが強く示唆された。

また、試験例 5 の結果によっても、化合物 1 が前立腺癌の骨転移に伴う疼痛緩和剤として有用であることが確認された。

試験例 3 及び 4 の結果から、化合物 1 がホルモン抵抗性の前立腺癌の癌細胞増殖抑制剤として有用であることが確認され、化合物 1 は前立腺癌の進展抑制効果を示すことが強く示唆された。

また、試験例 5 の結果によっても、化合物 1 が前立腺癌の進展抑制剤として有効であることが確認された。

更には、試験例 6 において、化合物 1 は公知 ET_A 受容体拮抗剤として知られる ABT-627 の 1/2 の用量で AUC が約 1.8 倍と高く、化合物 1 の経口投与時の経口吸収性及び薬物動態は特に優れていることが示唆された。ヒト ET_A 受容体に対する親和性 (K_i 値) は化合物 1 が 0.697nM (WO97/22595)、ABT-627 が 0.48nM (J. Pharmacol. Exp. Ther., 276, 473-481, 1996) とほぼ同等であるが、化合物 1 は ABT-627 よりも優れた経口治療薬として期待される。

また、試験例 5 において、化合物 1 は 2mg の用量から有効性を示し、これは前立腺癌患者に対して 10mg の用量から有意な疼痛改善が報告された ABT-627 (Proceedings of ASCO, Vol. 19, 1314, 2000) の 1/5 の量であり、化合物 1 は前

立腺癌の優れた経口治療薬であることが確認された。

産業上の利用可能性

本発明によれば、臨床において有効な優れた前立腺癌の経口治療薬を提供できる。即ち、癌（特に前立腺癌、乳癌）、関節炎、前立腺炎、神経膠腫、末梢動脈閉塞症、月経困難症、片頭痛、狭心症、急性心筋梗塞、脑梗塞、くも膜下出血、糖尿病性神経障害、リウマチ、緑内障、消化性潰瘍、出産時の陣痛等のエンドセリン誘発性疾患の疼痛緩和薬を提供することができる。また、造骨性病変の改善薬及び／又は造骨に伴う疼痛緩和薬、とりわけ、前立腺癌の骨転移による造骨性病変改善薬及び／又は前立腺癌の骨転移に伴う疼痛緩和薬を提供することができる。更に、前立腺癌の癌細胞増殖抑制薬及び／又は前立腺癌の進展抑制薬を提供することができる。

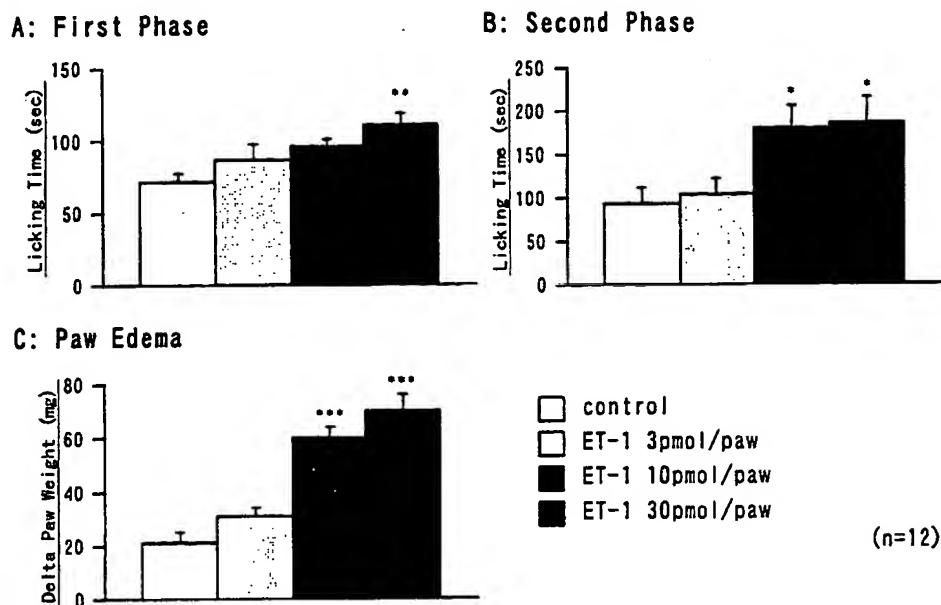
請 求 の 範 囲

1. N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するエンドセリン誘発性疾患の疼痛緩和用医薬組成物。
2. エンドセリン誘発性疾患が前立腺癌である請求の範囲1記載の医薬組成物。
3. N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する造骨性病変の改善用医薬組成物。
4. N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する造骨に伴う疼痛緩和用医薬組成物。
5. N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌の骨転移に伴う疼痛緩和用医薬組成物。
6. N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミド又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌の骨転移による造骨性病変の改善用医薬組成物。
7. N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌の癌細胞増殖抑制用医薬組成物。
8. 前立腺癌がホルモン非依存性前立腺癌である請求の範囲7記載の癌細胞増殖

抑制用医薬組成物。

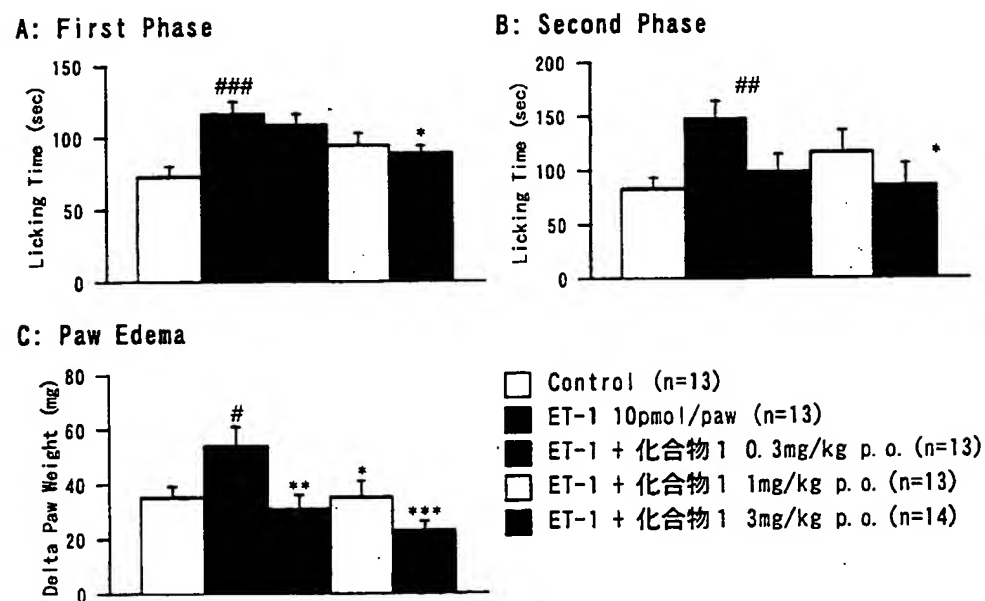
9. N-〔6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル〕-2-フェニルエテンスルホンアミドまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する前立腺癌の進展抑制用医薬組成物。

図 1



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, significantly different from control (One-way ANOVA followed by Dunnett's Multiple Range test)

図 2



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, significantly different from control (Un paired t- test).

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, significantly different from ET-1 (One-way ANOVA followed by Dunnett's Multiple Range test).

図 3

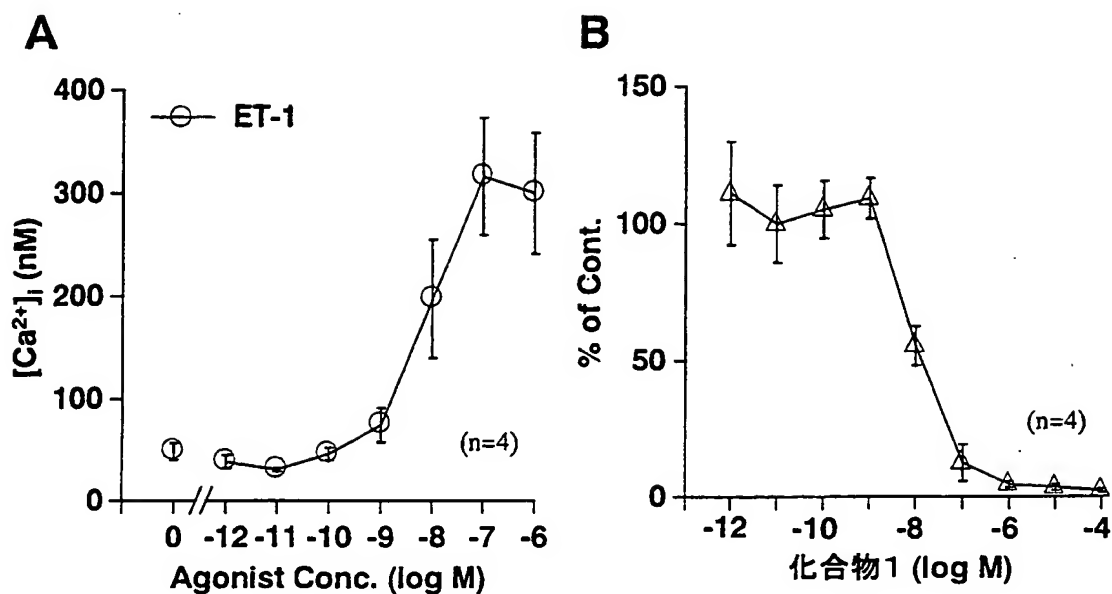


図 4

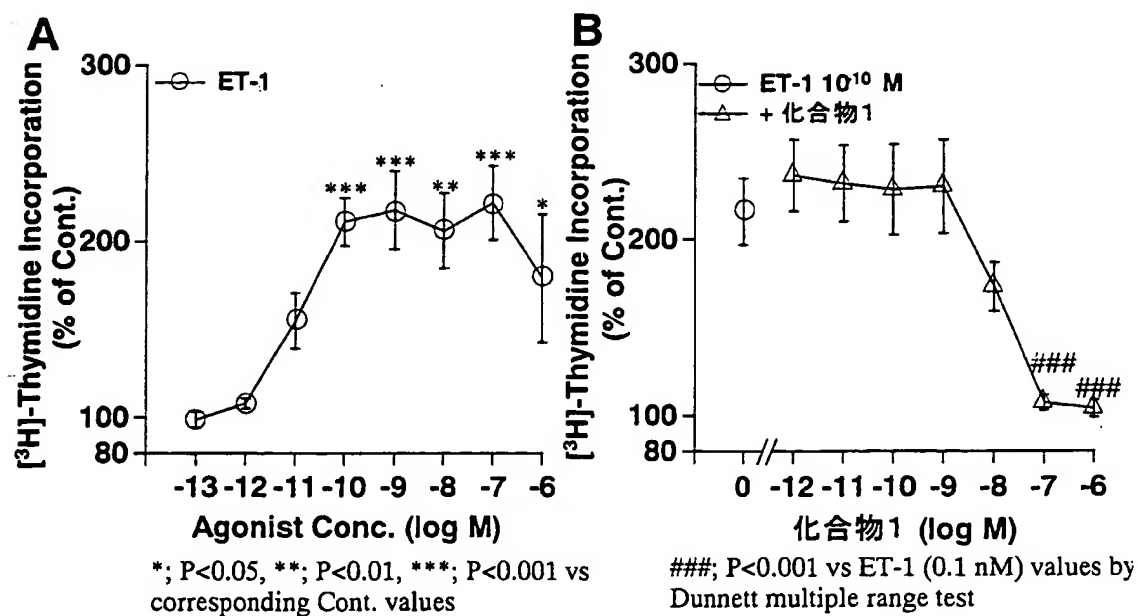


図 5

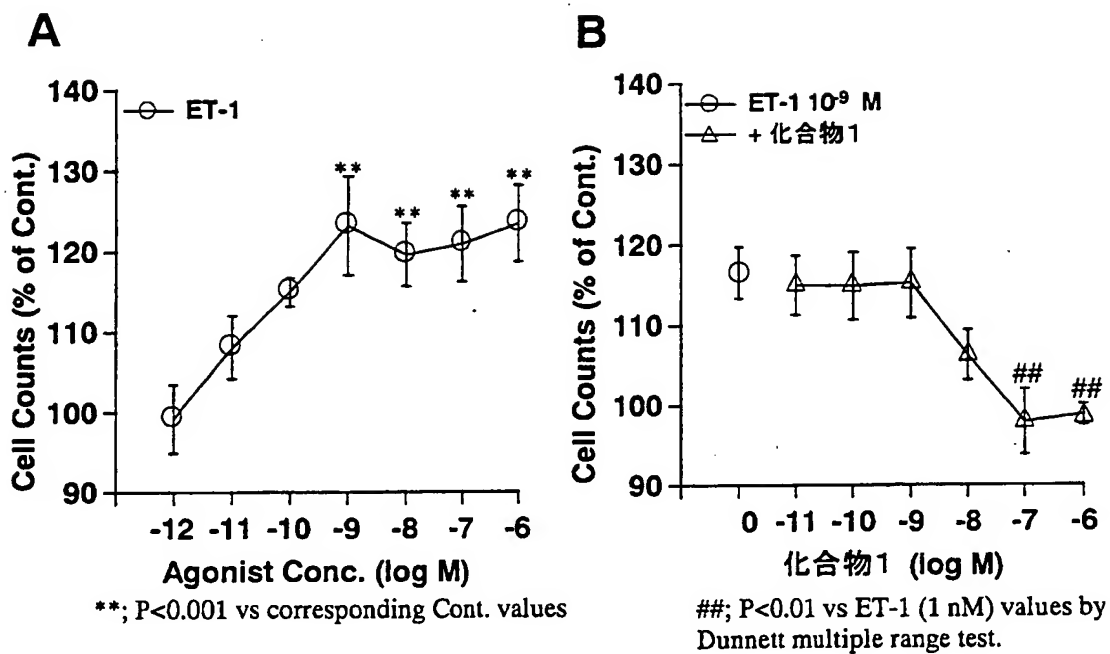
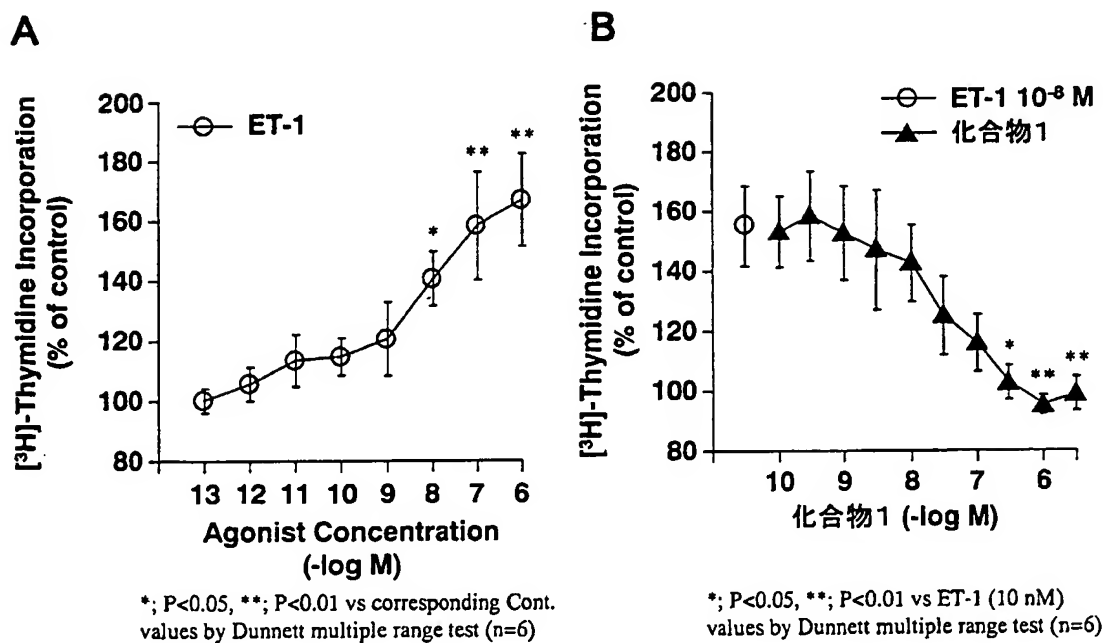


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/505, A61P35/00// C07D239/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/505, C07D239/46, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 97/22595, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 26 June, 1997 (26.06.97), page 49, Table 7, Ex.2, compound; Claims 9,10 & EP, 882719, A1 & CN, 1204326, A & BR, 9612061 & JP, 3087968, B2 & US 6083955, A	1-9
Y	WO, 99/56761, A1 (DAVAR, Gudarz), 11 November, 1999 (11.11.99), Full text (Family: none)	1-9
Y	WO, 98/41206, A1 (BASF AKTIENGESSELLSCHAFT), 24 September, 1998 (24.09.98), page 34, last line to page 40, line 20; Claims 1-12 & US, 6030975, A & AU, 9866946, A1 & EP, 969841, A1 & BR, 9808263, A & NO, 9904426, A	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 January, 2001 (23.01.01)Date of mailing of the international search report
06 February, 2001 (06.02.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/505, A61P35/00// C07D239/46

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/505, C07D239/46, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 97/22595, A1 (山之内製薬株式会社) 26.6月.1997(26.06.97) 49頁表7のEx. 2の化合物、及び請求の範囲9, 10参照。 & EP, 882719, A1 & CN, 1204326, A & BR, 9612061 & JP, 3087968, B2 & US 6083955, A	1-9
Y	WO, 99/56761, A1 (DAVAR, Gudarz) 11.11月.1999 (11.11.99) 全文参照。(ファミリーなし)	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.01.01

国際調査報告の発送日

06.02.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/41206, A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 24. 9月. 1998 (24. 09. 98) 34頁末行～40頁20行、及び請求の範囲1-12参照。 & US, 6030975, A & AU, 9866946, A1 & EP, 969841, A1 & BR, 9808263, A & NO, 9904426, A	1 - 9

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.